



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048924

(51)⁷ A61K 33/26; A61K 31/455; A61K 31/519; A61P 7/06; A61K 31/715; A61K 9/08; A61K 31/355; A61K 31/714 (13) B

(21) 1-2018-05427

(22) 20/05/2016

(86) PCT/RU2016/000301 20/05/2016

(87) WO/2017/200415 23/11/2017

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/02/2019 371A

(73) OBSHESTVO S OGRANICHENNOJ OTVETSTVENNOSTJU "VIK-ZDOROVE ZHIVOTNYH" (RU)

Egorievskoe shosse, 3A Ljubereckij rajon, Moskovskaja obl., pos. Kraskovo, 140051, Russia

(72) CHERNYSHOVA, Marina Pavlovna (RU); SEMENOV, Sergej Vjacheslavovich (RU); PRISTENSKIJ, Dmitrij Vladimirovich (RU); ANISKOV, Aleksandr Andreevich (RU); VIOLIN, Boris Viktorovich (RU).

(74) Công ty TNHH Tư vấn Phạm Anh Nguyên (ANPHAMCO CO.,LTD.)

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ TIÊM SỬ DỤNG ĐỂ NGĂN NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH THIẾU MÁU THIẾU SẮT CHỨA HỖN HỢP DEXTRAN SẮT VỚI VITAMIN

(21) 1-2018-05427

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc và thuốc thú y có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt và để thúc đẩy sự tạo máu. Chế phẩm để tiêm sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt theo sáng chế, chứa hỗn hợp sắt với dextran, trong đó hỗn hợp sắt oxit/hydroxit với dextran là sắt (III) và axit dextranheptonic hoặc sắt (III) oligomaltosit làm thành phần hoạt tính, và một dung môi, trong đó chế phẩm còn chứa thêm axit folic và chất điều chỉnh pH trong khoảng 6,0 – 8,0 với các hàm lượng của các thành phần như sau, % tính theo khối lượng:

- hỗn hợp sắt oxit/hydroxit với dextran - 0,5 – 20,0;
- axit folic - 0,1 – 4,0;
- chất điều chỉnh pH - 6,0 – 8,0;
- dung môi - phần còn lại;

trong đó hỗn hợp sắt với dextran chứa ion sắt tự do thấp hơn hoặc bằng 0,05%.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực thuốc và thuốc thú y và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt và thúc đẩy sự tạo máu.

Tính trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh thiếu máu thiếu sắt (IDA) là bệnh lý gây ra bởi sự thiếu hụt sắt trong cơ thể người và trong các động vật có vú. IDA được điều trị và ngăn ngừa bằng chế phẩm của hợp chất sắt hữu cơ hoặc hỗn hợp. Liều lượng và phương pháp sử dụng phụ thuộc vào sự chẩn đoán và mức độ của IDA. Chế phẩm dùng cho sử dụng theo đường uống được sử dụng chính để ngăn ngừa IDA/Sổ tay dược sĩ/Sổ tay người kê toa “So sánh các chất bổ sung sắt theo đường uống” tháng 8 năm 2008, tập 24, số 240811/. Đối với IDA nghiêm trọng, các chế phẩm sắt được phát triển và sử dụng là các hỗn hợp dextran sắt (ID)/Dược điển Anh 2009 tập 3 Tiêm dextran sắt/, các hỗn hợp sắt với polyisomaltosate, cũng như các muối hữu cơ của sắt (saccarat, gluconat, và fumarat)/Dược điển và dược điển sinh học châu Âu 78 (2011) 480-491. Markus R. Jahn và cộng sự. Một nghiên cứu so sánh về các đặc tính hóa lý của sắt.../. Tất cả những loại thuốc này được sử dụng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Theo như dữ liệu gần đây, công thức ngoài hệ tiêu hóa, khi được sử dụng, hình thành các chỗ tụ sắt tại chỗ tiêm và trong gan. Protein vận chuyển liên kết sắt mang theo sắt đến tủy xương và các cơ quan tạo máu khác/ Biochim Biophys Acta. tháng 9 năm 2012; 1823(9): 1468-1483. Cole P. Anderson và cộng sự. Sự chuyển hóa sắt của động vật có vú và sự kiểm soát của nó bởi protein điều tiết sắt/.

Tính khả dụng sinh học cao của công thức ngoài hệ tiêu hóa có thể nhanh chóng thu được nồng độ sắt cao trong máu, nhưng đây chính là nguyên nhân gây độc của chúng, tự chúng biểu lộ như là tình trạng chống oxy hóa máu giảm, rối loạn chức năng các cơ quan tạo máu và gan, và các ảnh hưởng xấu khác/ Drug Res. 1992, 42 (II), 12, 1439–1452. P. Geisser và cộng sự. Mối quan hệ cấu trúc/sự gây độc của chế phẩm sắt ngoài hệ tiêu hóa; J Anim Sci 1999, 77:1762-1768. G.M. Hill và cộng sự. Ảnh hưởng của vitamin E và Selen trong việc sử dụng sắt cho lợn sơ sinh/.

Hiện nay, chưa được biết đến chất bổ sung sắt dùng để tiêm đã được thương mại mà chứa các chất có hoạt tính sinh học khác với hàm lượng cung cấp hiệu quả điều trị của chúng. Một vài nhà sản xuất sản xuất các sản phẩm dextran sắt dùng để tiêm gồm vitamin (như đã nêu). Tuy nhiên, hàm lượng và sự ổn định tính chất hóa lý của các vitamin này không đủ để thể hiện bất kỳ hiệu quả điều trị nào.

Ví dụ, Suiferrovit-A® (A BIO Ltd., Liên bang Nga) chứa vitamin B là tá dược với nồng độ không được chỉ ra, Ferrand® (Nita-Farm, Liên bang Nga) chứa axit folic với nồng độ là 0,2 mg/ml, thấp hơn nhiều so với hiệu quả điều trị cần thiết.

Không giống chế phẩm sắt dùng để tiêm, những chế phẩm sử dụng theo đường uống, được sản xuất theo dạng bột, viên nén hoặc viên nang, chứa vitamin và các chất có hoạt tính sinh học khác gây ảnh hưởng tới sự chuyển hóa sắt và tình trạng chống oxy hóa của cơ thể.

Chế phẩm dùng để ngăn ngừa và điều trị IDA được bộc lộ trong tài liệu sáng chế Hoa Kỳ 8,080,520 “Chế phẩm và phương pháp điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt”. Sáng chế này bộc lộ dạng bào chế của chế phẩm này để điều trị IDA của chế phẩm sau đây:

- Hem chứa sắt (sắt hem) hoặc polypeptit sắt – từ 2 đến 12 mg;
- Muối sắt hoặc chelat sắt – từ 15 đến 100 mg;
- Axit folic – từ 0,1 đến 5 mg;
- Vitamin B12 – từ 1 đến 900 µg.

Chế phẩm được sử dụng dưới dạng viên nén hoặc viên nang cho điều trị IDA bằng cách sử dụng theo đường uống. Sáng chế không bộc lộ lượng tá dược và không bộc lộ liều lượng và tần số sử dụng. Tuy nhiên, tác giả yêu cầu bảo hộ hiệu quả cao của sản phẩm của họ do sự phối hợp các thành phần của nó, nhưng không cung cấp dữ liệu cụ thể trong điều trị IDA trên người bệnh thật sự.

Các chế phẩm được biết để ngăn ngừa IDA là dạng bột và viên nén chứa muối sắt với axit hữu cơ, vitamin, và các chất có hoạt tính sinh học khác.

Những sáng chế này đề xuất cả thuốc chữa bệnh và chất bổ sung dinh dưỡng dưới dạng bột (bao gồm những dạng hòa tan trong nước), viên nén, và viên nang sử dụng theo đường uống. Thông thường, các chế phẩm này được sử dụng cho phòng bệnh IDA, ví dụ - sáng chế Hoa Kỳ 4,752,479 “Chế độ ăn bổ sung đa vitamin và khoáng chất bằng sắt sinh học khả dụng được giải phóng có kiểm soát”, EP2330924 “Chất bổ sung dinh dưỡng chứa sắt”, và EP0947199 “Chế phẩm chứa sắt vi nang”.

Các sáng chế khác yêu cầu bảo hộ hoạt động trị liệu, ví dụ - WO/2014/135170 “Công thức mới của sắt có nguồn gốc là hợp chất nano để điều trị nhanh chóng và hiệu quả bệnh thiếu máu thiếu sắt”, sáng chế Hoa Kỳ 6,214,373 “Chế phẩm dinh dưỡng điều trị bệnh viêm ruột”, và CN103719661 “Sản phẩm tốt cho sức khỏe dạng lỏng sử dụng theo đường uống với chức năng bổ sung máu”. Nhưng sự phục hồi chỉ xảy ra khi kéo dài (hơn 5 ngày) thời gian sử dụng, điều này là không thể chấp nhận được với bệnh thiếu máu cấp tính.

Sáng chế WO/2014/135170 “Công thức mới của hợp chất nano trên cơ sở sắt để điều trị nhanh chóng và hiệu quả bệnh thiếu máu thiếu sắt” đề xuất dạng hợp chất nano mới của sắt là dạng bột và dạng lỏng sử dụng theo đường uống. Tác giả tuyên bố rằng thuốc của họ bình thường hóa lượng máu trong vòng 3 - 4 tuần sau khi sử dụng một liều duy nhất tương đương với 25 mg sắt nguyên tố, điều này là trái ngược với dữ liệu mới: “A.I. Vorobyov. Hướng dẫn về huyết học. Moscow, Meditsina, 1985” và “L.I. Dvoretzki. Bệnh thiếu máu thiếu sắt. Moscow, Newdiamed, 1998”; ngoài ra, trong bản đã sửa đổi trong sáng chế của họ, tác giả đã loại bỏ yêu cầu bảo hộ đối với dạng lỏng sử dụng theo đường uống.

Ngoài ra, việc sử dụng theo đường uống của chất bổ sung sắt được biết là không mang lại hiệu quả đối với một vài bệnh xâm phạm sự hấp thụ sắt trong hệ tiêu hóa. Điều này làm giảm mạnh tính khả dụng sinh học của sắt và làm tăng thời gian điều trị và liều lượng (Sổ tay dược sĩ/ Sổ tay người kê toa “So sánh các chất bổ sung sắt theo đường uống” tháng 8 năm 2008, tập 24, số 240811).

Chế phẩm dùng để tiêm tham gia vào thương mại đã biết để điều trị IDA dựa trên hỗn hợp dextran sắt (ID) - Dexferrum® (Vifor Inc., Thụy Sĩ); CosmoFer® (Pharmacosmos, Đan Mạch) với hàm lượng sắt (Fe^{3+}) là 50 và 100 mg/ml; Uniferon 200® cho động vật với hàm lượng sắt (Fe^{3+}) là 200 mg/ml (Pharmacosmos, Đan Mạch); Ursoferran 200® cho động vật với hàm lượng sắt (Fe^{3+}) là 200 mg/ml (Serumwerk AG, Đức), và các sản phẩm tương tự của các công ty khác.

Các thuốc dùng để tiêm tham gia vào thương mại đã biết dựa trên hỗn hợp sắt của poly/oligosaccharit khác - Monofer 1000®, isooligomaltosit sắt, hàm lượng sắt (Fe^{3+}) là 100 mg/ml (Pharmacosmos, Đan Mạch); và Ferinject®, cacboxymaltosit sắt, hàm lượng sắt (Fe^{3+}) là 50 mg/ml (Vifor, München, Đức).

Hỗn hợp sắt với dextran và các dẫn xuất của nó được phát triển chủ động và được bảo hộ độc quyền sáng chế trong những năm 1950-1980, ví dụ, sáng chế Hoa Kỳ 3,093,545 “Chế phẩm dextran sắt trị liệu”, sáng chế Hoa Kỳ RE24642 “Chế phẩm trị liệu của sắt”, và sáng chế Hoa Kỳ 3,536,696 “Dextran hydroxit sắt và axit heptonic dextrin”, ngoại trừ công ty Pharmacosmos, đã độc quyền sáng chế thuốc của họ trong những năm 1998 – 2005 (sáng chế Hoa Kỳ 6,977,249 “Quy trình sản xuất hợp chất sắt-dextran, hợp chất sắt-dextran được sản xuất theo quy trình này, chế phẩm được để phòng hoặc điều trị bệnh thiếu sắt và sử dụng hợp chất này cho sản xuất chế phẩm được có thể sử dụng ngoài hệ tiêu hóa”).

Tất cả các chế phẩm này miêu tả dung dịch nước của hỗn hợp sắt-polysaccharit, không có chất có hoạt tính sinh học (vitamin và coenzym) để thúc đẩy sự chuyển hóa sắt từ hỗn hợp của nó và làm giảm độc tính.

Do đó, phân tích của chúng tôi về dữ liệu tài liệu và cơ sở dữ liệu sáng chế cho thấy không có sự phát triển nào của dạng sắt bào chế dùng để tiêm dạng lỏng với vitamin với lượng để cung cấp hiệu quả điều trị của chúng nhằm mục đích cho điều trị bệnh thiếu máu và tăng cường sự tạo máu.

Chế phẩm Ursoferran 100 and 200® cho động vật, hàm lượng sắt (Fe^{3+}) là 100 và 200 mg/ml (Serumwerk AG, Đức) là gần nhất với giải pháp được đề xuất của chúng tôi. Chế phẩm tiêm để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt này có một hợp chất hỗn hợp của sắt với dextran là chất có hoạt tính, một chất bảo quản, và nước.

Nhược điểm của nó là thiếu các chất có hoạt tính sinh học (các vitamin), điều này dẫn đến độc tính bị tăng lên và giảm mức độ chuyển hóa sắt từ hỗn hợp (chính vì điều này, các nhà sản xuất yêu cầu sản phẩm với nồng độ sắt cao).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất một chế phẩm thuốc dùng để tiêm để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt trên cơ sở của hỗn hợp phân tử sắt oxit/hydroxit với dextran (sắt-dextran, ID) chứa các chất có hoạt tính sinh học (các vitamin), sẽ giữ hoạt tính và sự ổn định hóa lý của chúng trong thời gian dài (ít nhất 12 tháng bảo quản tại nhiệt độ phòng) và tăng cường sự chuyển hóa sắt và tạo máu, cũng như sự bảo vệ chống oxy hóa của cơ thể.

Để đạt được mục đích trên, sáng chế đề xuất chế phẩm để tiêm sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt theo sáng chế, chứa hỗn hợp sắt với dextran, trong đó hỗn hợp sắt oxit/hydroxit với dextran là sắt (III) và axit dextranheptonic hoặc sắt (III) oligomaltosit làm thành phần hoạt tính, và một dung môi, trong đó chế phẩm còn chứa thêm axit folic và chất điều chỉnh pH trong khoảng 6,0 – 8,0 với các hàm lượng của các thành phần như sau, % tính theo khối lượng:

- hỗn hợp sắt oxit/hydroxit với dextran - 0,5 – 20,0;
- axit folic - 0,1 – 4,0;
- chất điều chỉnh pH - 6,0 – 8,0;
- dung môi - phần còn lại;

trong đó hỗn hợp sắt với dextran chứa ion sắt tự do thấp hơn hoặc bằng 0,05%.

Hiệu quả kỹ thuật đạt được là hiệu quả cao của thuốc này trong điều trị IDA, do hoạt động trị liệu hỗn hợp của các thành phần của nó và độc tính thấp được so sánh với các sản

phẩm đã biết cho điều trị IDA, bằng cách làm tăng sự chuyển hóa sắt từ hỗn hợp và tăng cường sự tạo máu.

Chắc chắn rằng, sự bổ sung các chất có hoạt tính sinh học (các vitamin) sẽ dẫn tới sự cải thiện đáng kể của đặc tính dược lý của chế phẩm dùng để tiêm trên cơ sở của hỗn hợp sắt bằng cách kích hoạt sự tạo máu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tất cả các thực nghiệm đưa các chất có hoạt tính sinh học vào sản phẩm chứa bất kỳ hỗn hợp sắt nào với các dẫn xuất của dextran đã không thành công do sự phá hủy nhanh chóng của các phân tử của các chất có hoạt tính sinh học khi có mặt hỗn hợp sắt-polysaccarit.

Chúng tôi giả thuyết rằng sự suy thoái của các chất có hoạt tính sinh học xuất hiện do hàm lượng dư cao của sắt Fe^{3+} tự do trong dung dịch hỗn hợp.

Giải pháp của chúng tôi cho vấn đề hạn chế trên để đạt được hiệu quả kỹ thuật là dựa trên thực tế được thiết lập qua thực nghiệm rằng sự kết hợp của vitamin, như là axit folic, với các hỗn hợp ID chứa ion sắt tự do thấp hơn hoặc bằng 0,05% dạng dùng để tiêm giữ lại sự ổn định hóa lý và nồng độ vitamin trong đó không bị giảm. Số liệu về sự ổn định hóa lý của vitamin (axit folic) trong các công thức ID thương mại được thể hiện trong Bảng 1. Các chế phẩm được tinh sạch từ ion Fe^{3+} tự do bằng cách siêu lọc thông qua màng lọc với kích thước loại bỏ là 1000 – 2000 Da (tinh sạch UF), tiếp theo là bước điều chỉnh nồng độ của hỗn hợp ID đến 100 mg Fe/ml.

Sắt (III) – axit dextranheptonic hoặc sắt (III) – oligomaltosit được chọn làm chất hoạt tính. Ví dụ, isomaltosit 1000 là một oligosaccarit với khối lượng phân tử trung bình là 1000 Da, chủ yếu bao gồm các chuỗi tương đương với 3-5 đơn vị glucoza.

Chế phẩm chứa dung môi, là nước, hoặc dung môi hữu cơ, tốt hơn là glycol propylen hoặc hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm còn bao gồm, % tính theo khối lượng: 0,1 – 0,2 một chất bảo quản; 6 – 8 chất điều chỉnh pH đến pH.

Chế phẩm ngoài ra còn chứa vitamin B12 – xyanocobalamin hoặc hydrocobalamin, với lượng từ 0,001 đến 0,1% tính theo khối lượng.

Chế phẩm ngoài ra còn bao gồm vitamin E – axetat tocopheryl hoặc α -tocopherol với lượng từ 0,1 đến 5,0% tính theo khối lượng, cùng với chất hòa tan, ví dụ, PEG-660-12-hydroxystearat với lượng từ 5,0 đến 25% tính theo khối lượng.

Chế phẩm có thể được bổ sung với nicotinamit hoặc niacin với lượng từ 0,1 đến 10% tính theo khối lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bảng 1. Sự phụ thuộc của sự suy thoái của vitamin (với axit folic là ví dụ) trong một số chế phẩm ID thương mại vào nồng độ của ion Fe^{3+} tự do tại thời điểm là 30, 60, 180 và 360 ngày ở 20 - 25°C. Nồng độ ban đầu của axit folic là 5mg/ml*.

Tên/nhà sản xuất của hỗn hợp ID	Nồng độ của ion Fe^{3+} tự do, mg/ml**	Nồng độ dư của axit folic (mg/ml)*** tại các thời điểm, ngày				
		0	30	60	180	360
Monofer 1000/ Pharmacosmos	Nguồn/3,10	5,31	4,63	2,12	0,10	0,00
	Tinh sạch UF I/1,10	5,40	4,37	3,02	2,14	1,75
	Tinh sạch UF II/0,77	5,40	4,97	4,42	4,04	3,95
CosmoFer/Pharmacosmos	Nguồn/2,18	5,14	4,87	2,88	0,09	0,00
	Tinh sạch UF/0,55	5,05	5,04	4,91	4,57	4,36
Uniferon/Pharmacosmos	Nguồn/3,92	4,98	4,05	1,24	0,02	0,00
	Tinh sạch UF/0,63	5,11	5,00	4,92	4,03	3,18
Ursoferran/Serumwerk AG	Nguồn/1,84	5,33	5,01	2,55	1,06	0,00
	Tinh sạch UF/0,41	5,21	5,20	5,20	5,00	4,92

* trước khi thêm vào chế phẩm, axit folic được trung hòa với dung dịch NaOH 0,1M đến pH 6,8 – 7,2.

** nồng độ của ion Fe^{3+} tự do được đo theo kỹ thuật từ J. Anal. Chem. (1997) 357: 44–49, M.L. Fernandez-de Cordovanius và cộng sự “Xác định vi lượng quang phổ pha lỏng của sắt với axit ascorbic và ferrozine” với sự thay đổi.

*** nồng độ dư của axit folic được đo bằng kỹ thuật từ EPharm. 6.0 với sự thay đổi.

Số liệu trong Bảng 1 thể hiện rõ ràng nồng độ bị giảm xuống của axit folic khi hàm lượng của ion sắt tự do cao hơn 0,05%, các quy trình tương tự cũng được quan sát khi thêm các vitamin khác, như B12.

Dựa vào số liệu này, chúng tôi phát triển một dạng bào chế, là dung dịch vô trùng, ổn định (ổn định hóa lý) của hỗn hợp ID với các chất có hoạt tính sinh học để cải thiện sự chuyển hóa sắt, cụ thể là, axit folic (vitamin B9), xyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin (vitamin B12), và niacin hoặc niacinamit (vitamin B3), và để giảm độc tính do sự trung hòa của hoạt động oxy hóa của ion sắt-vitamin E (axetat tocopherol hoặc α -tocopherol). Natri/kali hydroxit hoặc monoetanolamin hoặc các amin khác thể hiện đặc tính kiềm có thể

được sử dụng làm chất điều chỉnh axit (pH). Chế phẩm này phù hợp cho sử dụng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Các thông số được lý (độc tính và hiệu quả trong điều trị IDA) của một vài chế phẩm thuốc được ghi lại sau đây. Lợn con tuổi từ 1 đến 10 ngày được sử dụng làm đối tượng cho việc đánh giá hiệu quả của các chế phẩm này, vì những động vật này được biết thường chịu bệnh IDA. Một số phương án của chế phẩm với hàm lượng hỗn hợp ID được giảm hoặc tăng và chế phẩm gốc với axit folic được ưu tiên sử dụng.

Bảng 2. Các chế phẩm của một vài dạng bào chế của chế phẩm ID với vitamin để nghiên cứu các thông số được lý.

Thành phần	Dạng bào chế (DF) (các hàm lượng của các thành phần, %)					
	DF I (gốc)	DF II	DF III	DF IV	DF V	Sản phẩm ID thương mại
Hỗn hợp ID (với điều kiện Fe ³⁺)	2,0	2,0	2,0	10,0	0,5	10,0
Axit folic	2,0	0,5	0,5	0,1	4,0	-
Vitamin B12	-	0,001	0,01	0,0075	0,1	-
Nicotinamit	-	-	5	0,1	10	-
Vitamin E	-	0,1	1	2	5	-
Chất hòa tan	-	12	12	15	20	-
NaOH, 1% aq.	Đến pH 6,0 – 8,0					
Chất bảo quản	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5 (phenol)
Nước để tiêm	Đến 100					
* Ursoferran 100® (sản xuất bởi Serum-Werk) được sử dụng làm sản phẩm đối chiếu thương mại.						

Để nghiên cứu hiệu quả và độ an toàn của DF I – DF V như được so sánh với sản phẩm ID thương mại có sẵn, 6 nhóm lợn con được tạo thành bằng 6 con trong mỗi nhóm. Vào ngày tuổi thứ 3 của mỗi lợn con được tiêm bắp bằng 1,5 ml của một trong các dạng bào chế của hỗn hợp sắt (III)-axit dextranhepionic.

Nhóm 1 – DF I; nhóm 2 – DF II; nhóm 3 – DF III; nhóm 4 – DF IV; nhóm 5 – DF V; nhóm 6 – kiểm soát (sản phẩm thương mại Ursoferran 100[®]).

Mức tăng cân hằng ngày trung bình cao nhất quan sát được trong các nhóm 3 và 4 (510 g), trong các nhóm 1 và 2 mức tăng cân bổ sung trong khoảng từ 300 đến 400 g, trong khi trong nhóm 5 và nhóm kiểm soát mức tăng cân là 280 – 310 g. Không có phản ứng gây độc nào trong động vật trong nhóm thử nghiệm được phát hiện.

Phân tích số liệu trong bảng 3 thể hiện các thông số sinh hóa của máu lợn con trong nhóm IV và VI (chế phẩm thương mại), với hàm lượng ID giống nhau trong các chế phẩm là 10%, trong trường hợp bổ sung axit folic, vitamin B12, và nicotinamit vào dạng bào chế, sự tăng lên đáng kể ($p \leq 0,05$) của hemoglobin, hematocrit, hàm lượng hemoglobin trung bình trong các tế bào hồng cầu, nồng độ trung bình của hemoglobin trong tế bào hồng cầu, sắt, ferritin xuất hiện trong máu lợn con, và có xu hướng ($p \geq 0,05$) là chỉ số tế bào hồng cầu và thể tích trung bình của một tế bào được tăng lên. DF I và DF II có hầu hết các chỉ số giống nhau. Các thông số và số lượng của tế bào hồng cầu được cải thiện đáng kể khi sử dụng DF III, trong khi các chỉ số sinh hóa trong nhóm 5 bị giảm xuống đáng kể so với trong nhóm kiểm soát do lượng ID không đủ trong DF V.

Bảng 3. Kết quả của kiểm tra máu và các hàm lượng động học của các dạng sắt khác nhau trong lợn con sau khi sử dụng sản phẩm ID khác nhau.

Thành phần	Các phương án dạng bào chế (DF)					Sản phẩm ID thương mại (VI)
	DF I (gốc)	DF II	DF III	DF IV	DF V	
Hematocrit (%) 35–45	38,62 ±1,23	41,19 ±3,18	43,34 ±2,98	44,67 ±2,06	35,72 ±2,74	39,07±1,94
Hemoglobin (g/L) 120–180	129,36 ±10,08	140,32 ±9,02	161,22 ±8,26	157,73 ±11,63	123,18 ±7,42	134,51±8,74
Tế bào hồng cầu ($10^{12}/L$) 5,8–8,4	624 ±0,46	6,17 ±0,50	7,02 ±0,46	7,10 ±0,42	5,92 ±0,38	6,43±0,34
Thành phần hemoglobin trung bình trong tế bào hồng cầu (pg) 27–34	25,32 ±1,08	31,76 ±2,17	33,92 ±2,44	33,16 ±2,36	24,94 ±1,75	27,16±1,88
Nồng độ hemoglobin trung bình trong tế bào hồng cầu (g/L) 280–360	296,92 ±24,14	316,82 ±19,12	344,56 ±17,88	339,82 ±23,59	277,41 ±20,16	308,62±21,04
Thể tích tế bào hồng cầu trung bình (μm^3) 80–100	78,12 ±3,79	88,28 ±4,77	96,18 ±4,52	90,28 ±4,83	79,52 ±3,52	83,04±3,16
Sắt ($\mu mol/L$) 11–35	14,37 ±0,92	20,14 ±1,34	28,17 ±1,52	34,31 ±1,92	12,26 ±0,73	24,45±1,06
TIBC (tổng sức chứa liên kết sắt) ($\mu mol/L$) 52–70	68,39 ±4,73	61,72 ±4,12	57,88 ±5,02	58,09 ±4,48	71,16 ±5,88	64,17±4,42
UIBC (sức chứa liên kết sắt không no) ($\mu mol/L$) 23–63	56,81 ±5,72	49,78 ±3,74	40,12 ±3,76	37,24 ±3,23	62,74 ±4,92	50,20±4,93
Ferritin ($\mu g/ml$) 20–200	42,54 ±3,66	70,08 ±5,40	96,23 ±5,34	105,49 ±7,17	37,09 ±3,02	48,42±4,14
Transferrin (g/L) 2–3.65	3,71	2,92	2,18	2,23	3,58	3,62±0,32

	±0,29	±0,18	±0,15	±0,18	± 0,21	
Bão hòa transferrin (%)	24,11	33,52	38,42	35,22	21,83	27,92±2,69
20–50	±2,33	±2,28	±2,16	±1,98	±1,62	

Nên lưu ý rằng DF III có hiệu quả hơn xét từ quan điểm kinh tế, vì nó có ít ID, khiến nó rẻ hơn.

Sáng chế còn đề xuất công nghệ điều chế các chế phẩm và các ví dụ đáng kể nhất của dạng bào chế (DF).

Công nghệ điều chế của chế phẩm như sau:

Một lượng nước đã được tính toán để tiêm được đưa vào bình chứa thủy tinh phù hợp, một mẫu của axit folic đã cân được thêm vào, và dung dịch được chuẩn độ bằng dung dịch kiềm natri đến pH 6,0 – 8,0 dưới sự khuấy trộn không đổi. Sau khi chuẩn bị dung dịch axit folic, mẫu đã được cân của các thành phần còn lại và hỗn hợp của vitamin E với chất hòa tan được thêm vào dưới sự khuấy trộn không đổi. Dung dịch thu được lọc qua màng lọc với kích thước lỗ là 0,22 μm và được làm đầy vào lọ vô trùng. Mở đầu, quá trình siêu lọc của dung dịch hỗn hợp ID được thực hiện thông qua màng lọc bằng cách loại bỏ khối lượng phân tử từ 1000 đến 2000 Da, quá trình này làm giảm thành phần của ion sắt tự do xuống 0,05% hoặc thấp hơn. Khi trộn trực tiếp các thành phần trước khi sử dụng, quá trình siêu lọc là tùy chọn.

Bảng 4. Chế phẩm gốc của dạng bào chế của chế phẩm và hàm lượng tối ưu của các thành phần khác.

Thành phần	Hàm lượng của thành phần, %	
	DF gốc	DF tối ưu
Hỗn hợp ID, tinh sạch UF (với dạng Fe^{3+})	2,0	2,0
Vitamin B9 (axit folic)	2,0	0,5
Vitamin B12 (xanocobalamin/ hydroxocobalamin)	-	0,01
Vitamin B3 (nicotinamit/niacin)	-	2,0
Vitamin E (tocopherol axetat/ α -tocopherol)	-	1,0
Chất hòa tan (PEG-660-12-hydroxystearat)	-	12,0
Natri hydroxit, 1% dung dịch	4,0–5,0	2,0–3,0
Chất bảo quản (rượu benzyl / clorobutanol / phenol)	0,5–1,0	0,5–1,0

Nước để tiêm	Đến 100	Đến 100
--------------	---------	---------

Bảng 5 chứa các ví dụ chứng minh các giới hạn của sự ổn định hóa lý của một vài DF của chế phẩm. Trong tất cả các chế phẩm, ngoại trừ chế phẩm số 3, hỗn hợp sắt-axit dextranheptonic được sử dụng.

Bảng 5. Các ví dụ của các công thức (các dạng bào chế) của chế phẩm yêu cầu bảo hộ.

Thành phần	Ví dụ số Hàm lượng của thành phần, %								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Hỗn hợp ID, tinh sạch UF (với dạng Fe^{3+})	2,0	2,0	2,0 IM*	20,0	20,0	0,5	0,5	10,0	10,0
Axit folic hoặc folacin	4,0	4,0	4,0	0,1	0,1	4,0	4,0	2,0	2,0
Xyanocobalamin	0,01	-	0,01	0,001	-	0,1	-	0,01	-
Hydroxocobalamin	-	0,01	-	-	0,001	-	0,1	-	0,01
Nicotinamit	5,0	-	5,0	0,1	-	10,0	-	3,0	-
Niixin	-	5,0	-	-	0,1	-	10,0	-	3,0
Tocopherol axetat	3,0	-	3,0	0,1	-	5,0	-	2,0	-
α -Tocopherol	-	3,0	-	-	0,1	-	5,0	-	2,0
Chất điều chỉnh pH	1-2	2-4	1-2	0,5-1	0,5-1	2-4	4-6	2-3	3-4
PEG-660-12- hydroxystearat (Solutol®)	16,0	18,0	19,0	5,0	5,0	25,0	25,0	14,0	15,0
Phenol	-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,5
Clorobutanol	-	-	-	-	-	0,5	0,5	-	-
Rượu benzyl	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-	-	-
Nước để tiêm	Đến 100	Đến 100	Đến 100	Đến 100	Đến 100	Đến 100	Đến 100	Đến 100	Đến 100

* IM – oligomaltosit sắt (III).

Các chế phẩm I và II. Các ví dụ với mức cao nhất của axit folic (folacin) và các hàm lượng khác nhau của các vitamin khác. Các DF dựa trên những thành phần hoạt tính này không khác biệt trong sự ổn định hóa lý và đặc tính dược lý của chúng với DF tối ưu.

Chế phẩm III. Hỗn hợp ID được thay thế bởi sắt (III) – oligomaltosit. Sự thay thế này dẫn tới sự suy thoái nhanh chóng hơn của các vitamin do hằng số phân ly cao của sắt trong hỗn hợp như được so sánh với hỗn hợp ID. Tuy nhiên, sự ổn định của các vitamin vẫn trong thời gian khá dài tại $+4^{\circ}\text{C}$.

Các chế phẩm IV và V. Các ví dụ với hàm lượng lớn nhất của hỗn hợp ID. Trong trường hợp này, hàm lượng của các chất có hoạt tính sinh học khác là nhỏ nhất do sự bất ổn định của dung dịch ID keo. Sự tăng lên liên tục trong nồng độ sắt sẽ dẫn tới sự phân tách của dung dịch và sự suy thoái của vitamin.

Các chế phẩm VI và VII. Các ví dụ với hàm lượng nhỏ nhất của hỗn hợp ID. Trong các chế phẩm này, clorobutanol là chất bảo quản tốt nhất. Để cải thiện sự chuyển hóa sắt, lượng lớn nhất của các vitamin được thêm vào và, mặc dù chế phẩm này đạt được hiệu quả điều trị, nhưng sự giảm liên tiếp của hàm lượng sắt không được chấp nhận, vì các thông số dược lý của DF giảm mạnh.

Các chế phẩm VIII và IX. Các ví dụ với hàm lượng trung bình của ID và các vitamin với phenol là chất bảo quản. Sự ổn định hóa lý và đặc tính dược lý của DF này phù hợp với DF tối ưu bằng các thông số cơ bản.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để tiêm sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt, chứa hỗn hợp sắt oxit/hydroxit với dextran làm thành phần hoạt tính, và một dung môi, trong đó chế phẩm còn chứa thêm axit folic với các hàm lượng của các thành phần như sau, % tính theo khối lượng:

- hỗn hợp sắt oxit/hydroxit với dextran - 0,5 – 20,0;

- axit folic - 0,1-4,0; và

- dung môi – phần còn lại;

đặc trưng ở chỗ

hỗn hợp sắt oxit/hydroxit với dextran bao gồm hỗn hợp của sắt (III) và axit dextranheptonic hoặc hỗn hợp của sắt (III) oligoisomaltosit làm thành phần hoạt tính,

trong đó chế phẩm còn chứa thêm chất điều chỉnh pH đến pH trong khoảng 6,0-8,0, và

trong đó hỗn hợp sắt với dextran chứa ion sắt tự do thấp hơn hoặc bằng 0,05%.

2. Chế phẩm sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt theo điểm 1, trong đó vitamin B12 – xyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin, được thêm vào với lượng từ 0,001 đến 0,1% tính theo khối lượng.

3. Chế phẩm sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt theo điểm 1, trong đó vitamin E – axetat tocopherol hoặc α -tocopherol được thêm vào với lượng từ 0,1 đến 5,0% tính theo khối lượng, cùng với chất hòa tan, ví dụ, PEG-660-12-hydroxystearat với lượng từ 5,0 đến 25% tính theo khối lượng.

4. Chế phẩm sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt theo điểm 1, trong đó nicotinamit hoặc niacin được thêm vào với lượng từ 0,1 đến 10% tính theo khối lượng.

5. Chế phẩm sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt theo điểm 1, còn bao gồm thêm chất bảo quản với lượng từ 0,1 đến 2,0% tính theo khối lượng.

6. Chế phẩm sử dụng để ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu thiếu sắt theo điểm 1, trong đó nước hoặc dung môi hữu cơ, tốt hơn là glycol propylen, hoặc hỗn hợp của chúng được chọn làm dung môi.